



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A01N 43/90, A61K 31/70, 31/365 // (A01N 43/90, 61:00, 57:24, 51:00, 47:44, 47:40, 43:86, 43:78, 43:54, 43:50, 43:40)</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27817 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juli 1998 (02.07.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06926 (22) Internationales Anmeldedatum: 11. Dezember 1997 (11.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 54 079.8 23. Dezember 1996 (23.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SIRINYAN, Kirkor [TR/DE]; Humperdinckstrasse 12, D-51467 Bergisch Gladbach (DE). DORN, Hubert [DE/DE]; Pahlkestrasse 71, D-42115 Wuppertal (DE). HEESCHEN, Kerstin [DE/DE]; Am Falkenberg 4, D-51381 Leverkusen (DE). HEUKAMP, Ulrich [DE/DE]; Am Domberg 2, D-51515 Kürten (DE). KUJANEK, Richard [DE/DE]; Wolfskaul 3, D-51061 Köln (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE- SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: ENDOPARASITICIDAL AND ECTOPARASITICIDAL AGENTS (54) Bezeichnung: ENDO-EKTO-PARASITIZIDE MITTEL (57) Abstract Endoparasiticial and ectoparasiticial agents containing at least one avermectin, 22,23-dihydroavermectin B₁ (ivermectin) or milbemycin from the class of macrocyclic lactones with agonists or antagonists of nicotinergeric acetylcholine receptors of insects, optionally in the presence of other active substances such as diluents or carriers. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft Mischungen von Avermectinen, 22,23-Dihydroavermectin B₁ (Ivermectin) und Milbemycinen aus der Klasse der makrocyclischen Lactone mit Agonisten oder Antagonisten der nicotinergeren Acetylcholinrezeptoren von Insekten, gegebenenfalls in Gegenwart von weiteren Wirkstoffen sowie Verdünnungsmitteln oder Trägerstoffen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

- 1 -

Endo-ekto-parasitizide Mittel

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Mischungen von Avermectinen, 22,23-Di-hydroavermectinen B₁ (Ivermectinen) und Milbemycinen aus der Klasse der makrocyclischen Lactone mit Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von Ekto- und Endoparasiten.

10 Gastrointestinale Nematodeninfektionen von Hunden werden in den meisten Fällen von Spezies der drei Nematodenfamilien Ascarididae, Ancylostomatidae und Trichuridae verursacht. In Katzen sind hauptsächlich die zwei Nematodenfamilien Ascarididae und Ancylostomatidae weltweit verbreitet. Nach Durchlaufen von verschiedenen Entwicklungsstadien in den unterschiedlichsten Geweben der Wirtstiere kommt es zu einer patenten Infektion des Gastrointestinaltraktes. Während der Präpatenz und Patenz der Infektion verursacht die Parasitose von
15 Rund-, Haken- und Peitschenwürmern erhebliche Probleme speziell bei jungen, heranwachsenden Hunden, Katzen und auch beim Menschen. Eine Therapie oder prophylaktische Behandlung ist daher dringend erforderlich, sowohl zur Heilung bereits erkrankter Tiere als auch zur Gesunderhaltung noch nicht infizierter Tiere.

20 Der Schutz vor Infektion bei Hund und Katze ist somit als Prophylaxe gegen Humaninfektionen, speziell bei Kindern, sehr bedeutungsvoll.

Besonders zu erwähnen ist der Parasit Dirofilaria immitis - eine Filarie, die endemisch in Teilen von Nord- bis Südamerika, Afrika, Asien aber auch Australien verbreitet ist. Sie verursacht die bedeutende kanine- und feline kardiovaskuläre Dirofilariose. Die während der Dirofilaria immitis Infektion von Hunden und
25 Katzen auftretenden schweren pathophysiologischen Veränderungen innerhalb des kardiovaskulären Systems, können einen dramatischen Krankheitsverlauf im Wirtstier bewirken.

Die Anthelminthika Ivermectin / Milbemycin aus der Klasse der makrocyclischen Lactone zeigen Wirkung gegen Dirofilaria immitis in Hund und Katze. Die Anwendung dieser Wirkstoffe erfolgt üblicherweise oral oder parenteral.
30

Der Flohbefall von Haustieren wie Hund und Katze ist für das befallene Tier nicht nur lästig, sondern fügt den befallenen Tieren auch erhebliche Schmerzen (Stichverletzungen, Juckreiz und Allergien) und Schäden (Blutverlust) zu. Flöhe

- 2 -

können außerdem verschiedene Bandwurmarten übertragen. Sie stellen daher auch ein medizinisches Problem für die befallenen Tiere sowie für die Tierhalter dar. Auch der Tierhalter kann von Flöhen befallen werden. Bei manchen Menschen führt dies zur Flohstichallergie. Eine wirksame Bekämpfung der Flöhe bei Hunden und Katzen war deshalb von jeher wünschenswert und notwendig, zumal diese Haustiere in steigender Zahl und zunehmend engerem Kontakt mit den Menschen leben.

Es sind bislang zahlreiche insektizide Wirkstoffe zur Bekämpfung von Flöhen bekannt geworden. Solche Wirkstoffe sind z.B. aus der Klasse der Carbamate, Propoxur, Bendiocarb, Carbaryl, aus der Klasse der Phosphorsäureester, Fenthion, Diazinon, aus der Klasse der Pyrethroide, Permethrin, Cypermethrin, Resmethrin.

Bei diesen Wirkstoffen handelt es sich um Kontaktinsektizide mit überwiegender Wirkung auf die adulten Flöhe, die dermal verabreicht werden.

Sollen Haustiere gegen beide Probleme geschützt werden, waren bisher zwei getrennte Behandlungen üblich (parenterale oder orale Behandlung gegen Endoparasiten, dermale Behandlung gegen Ektoparasiten). Es war wünschenswert, diese beiden Behandlungen durch eine einzige Behandlung zu ersetzen.

Kombinationsprodukte, üblicherweise zur Erweiterung des Wirkungsspektrums beim Einsatz gegen Endoparasiten, waren schon bekannt.

Eine kombinierte Verabreichung von Endoparasitiziden und Ektoparasitiziden war bisher in der Praxis unüblich.

Die vorliegende Erfindung betrifft Mittel, die mindestens ein Avermectin, 22,23-Dihydroavermectin B₁ (Ivermectine) oder Milbemycin aus der Klasse der makrocyclischen Lactone mit Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten enthalten.

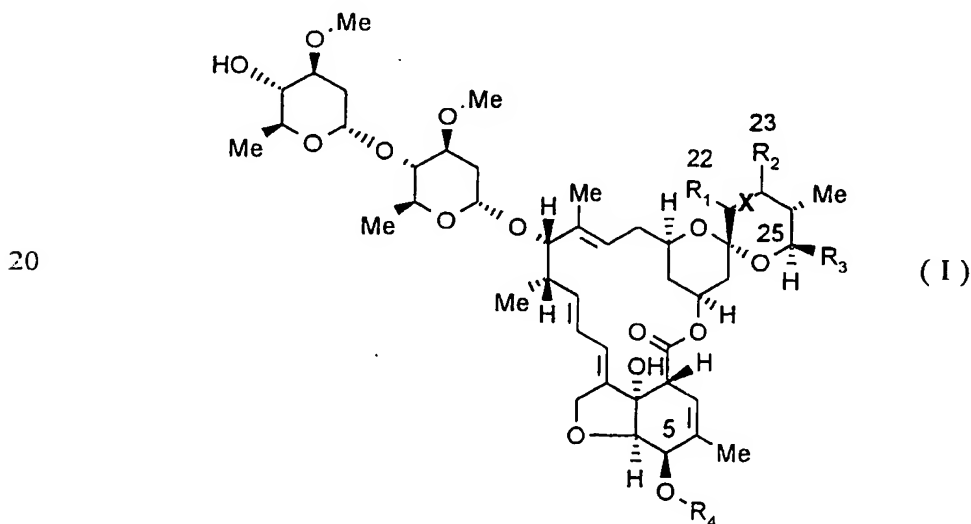
Es war dabei überraschend, daß sich diese Wirkstoffe, die aus völlig verschiedenen chemischen Klassen stammen sowie völlig unterschiedliche biologische Wirkungen zeigen, synergistisch beeinflussen.

- 3 -

Der Einsatz von Avermectinen, 22,23 Dihydroavermectinen B₁ (Ivermectinen) und Milbemycinen aus der Klasse der makrocyclischen Lactone als Endoparasitizide ist lange bekannt und Gegenstand zahlreicher Patentanmeldungen sowie Übersichts-artikel (z. B. Biologische Wirkungen in: "Ivermectin and Abamectin" W. C. Campbell, Ed., Springer Verlag, New York, N. Y., 1989; "Avermectins and Milbemycins Part II" H. G. Davies et al. Chem. Soc. Rev. 20 (1991) S. 271-339; Chemische Modifikationen in: G. Lukacs et al. (Eds.), Springer-Verlag, New York, (1990), Chapter 3; CydectinTM [Moxidectin und Derivate]: G. T. Carter et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1987), S. 402-404; EP 423 445-A1). Der Einsatz von Doramectin (Pfizer) als Endoparasitizid ist ebenso bekannt (vgl. "Doramectin - a potent novel endectozide" A. C. Goudie et al. Vet. Parasitol. 49 (1993), S. 5-15).

Ferner sind Kombinationen von Avermectinen, 22,23-Dihydroavermectinen B₁ (Ivermectinen) oder Milbemycinen mit bestimmten Anthelminthikaklassen, wie beispielsweise Benzimidazolen, Salizylamiden, Levamisol, Pyrantel oder Praziquantel Gegenstand zahlreicher Patentanmeldungen (z. B.: GB 2 252 730; GB 2 224 933; GB 2 21 3 722; EP-OS 59 074).

Als Avermectine und deren Derivate seien genannt Stoffgemische von makroliden Lactonen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

- 4 -

die Reste R^1 bis R^4 die in der nachfolgenden Tabelle 1 angegebene Bedeutung haben und X für eine Einfach- oder Doppelbindung zwischen der C_{22} - und C_{23} -Position ($-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$) stehen kann.

Im Falle einer Doppelbindung befinden sich keine Substituenten (R^1 , R^2) an der C_{22} - und C_{23} -Position.

Tabelle 1

Makrocyclisches Lacton	$-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$	R^3	R^4
Avermectin A _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-Me
Avermectin A _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-Me
Avermectin A _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec-Bu	-Me
Avermectin A _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-Me
Avermectin B _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-H
Avermectin B _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-H
Avermectin B _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec-Bu	-H
Avermectin B _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-H
22,23-Dihydroavermectin B _{1a}	-CH ₂ -CH ₂ -	-sec-Bu	-H
22,23-Dihydroavermectin B _{1b}	-CH ₂ -CH ₂ -	-iso-Pr	-H
Doramectin	-CH=CH-	-Chx	-H

22,23-Dihydroavermectin B₁ steht für Ivermectin B₁;

sec-Bu = sekundär Butyl; iso-Pr = Isopropyl; Chx = Cyclohexyl; -Me = Methyl

Die Avermectine und 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectine) der allgemeinen Formel (I) werden in der Regel als Gemische eingesetzt. Von besonderem Interesse ist hierbei das Produkt Abamectin, das im wesentlichen die Avermectine B₁ enthält, und deren Hydrierungsprodukte die 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectin).

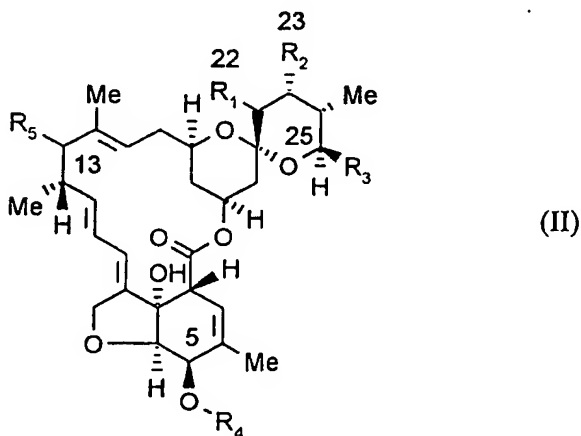
Die mit "b" bezeichneten Verbindungen der makrocyclischen Lactone, die in der C_{25} -Position einen iso-Propylrest besitzen, müssen nicht notwendigerweise von

- 5 -

den "a" Verbindungen, welche eine sec-Butylgruppe in der C₂₅-Position haben, getrennt werden. Es wird generell das Gemisch beider Substanzen, bestehend aus > 80 % sec-Butylderivat (B_{1a}) und < 20 % iso-Propylderivat (B_{1b}) isoliert, und kann erfindungsgemäß verwendet werden. Zudem können bei den Stereoisomeren die Substituenten in der C₁₃- und C₂₃-Position sowohl α - als auch β -ständig am Ringsystem angeordnet sein, d. h. sich oberhalb oder unterhalb der Molekülebene befinden.

Die Milbemycine haben die gleiche makrolide Ringstruktur wie Avermectine oder 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectine), tragen aber keinen Substituenten (d.h. fehlendes Oleandrose-Disaccharidfragment) in Position 13 (R⁵ = Wasserstoff).

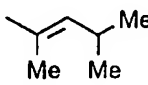
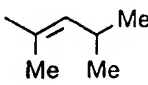
Beispielhaft seien als Milbemycine aus der Klasse der macrocyclischen Lactone die Verbindungen mit der allgemeinen Formel (II) genannt



15 in welcher

die Reste R¹ bis R⁵ die in der nachfolgenden Tabelle 2 angegebene Bedeutung haben:

Tabelle 2

Makrocyclisches Lacton	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Milbemycin B41 D	-H	-H	-iso-Pr	-H	-H
5 Nemadectin	-H	-OH		-H	-H
Moxidectin	-H	=N-O-Me		-H	-H

iso-Pr = Isopropyl

Als Kombinationspartner in den erfindungsgemäßen Mischungen seien besonders genannt:

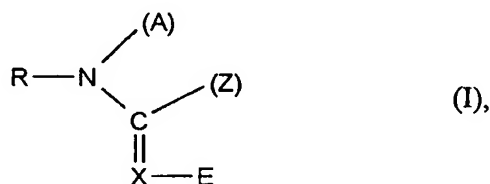
- 10 Avermectin B_{1a}/B_{1b};
 22,23-Dihydroavermectin B_{1a}/B_{1b} (bzw. Ivermectin B_{1a}/B_{1b});
 Doramectin;
 Moxidectin.

- 15 Agonisten oder Antagonisten der nicotinogen Acetylcholinrezeptoren von Insekten
 sind bekannt z.B. aus Europäische Offenlegungsschriften Nr. 464 830, 428 941,
 425 978, 386 565, 383 091, 375 907, 364 844, 315 826, 259 738, 254 859,
 235 725, 212 600, 192 060, 163 855, 154 178, 136 636, 303 570, 302 833,
 306 696, 189 972, 455 000, 135 956, 471 372, 302 389; Deutsche Offen-
 legungsschriften Nr. 3 639 877, 3 712 307; Japanische Offenlegungsschriften Nr.
 20 03 220 176, 02 207 083, 63 307 857, 63 287 764, 03 246 283, 04 9371,
 03 279 359, 03 255 072; US-Patentschriften Nr. 5 034 524, 4 948 798, 4 918 086,
 5 039 686, 5 034 404; PCT-Anmeldungen Nr. WO 91/17 659, 91/4965; Französische
 Anmeldung Nr. 2 611 114; Brasilianische Anmeldung Nr. 88 03 621.

- 7 -

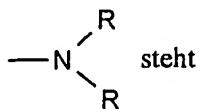
Auf die in diesen Publikationen beschriebenen Formeln und Definitionen sowie auf die darin beschriebenen einzelnen Präparationen und Verbindungen wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

5 Diese Verbindungen lassen sich bevorzugt durch die allgemeine Formel (I) wiedergeben



in welcher

- R für Wasserstoff, gegebenenfalls substituierte Reste der Gruppe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl steht;
- 10 A für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Wasserstoff, Acyl, Alkyl, Aryl steht oder für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest Z verknüpft ist;
- E für einen elektronenziehenden Rest steht;
- 15 X für die Reste -CH= oder =N- steht, wobei der Rest -CH= anstelle eines H-Atoms mit dem Rest Z verknüpft sein kann;
- Z für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Alkyl, -O-R, -S-R,



oder für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest A oder dem Rest X verknüpft ist.

- 20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher die Reste folgende Bedeutung haben:

- 8 -

R steht für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl.

5 Als Acylreste seien genannt Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, (Alkyl-)-(Aryl-)phosphoryl, die ihrerseits substituiert sein können.

Als Alkyl seien genannt C₁₋₁₀-Alkyl, insbesondere C₁₋₄-Alkyl, im einzelnen Methyl, Ethyl, i-Propyl, sec.- oder t-Butyl, die ihrerseits substituiert sein können.

Als Aryl seien genannt Phenyl, Naphthyl, insbesondere Phenyl.

10 Als Aralkyl seien genannt Phenylmethyl, Phenethyl.

Als Heteroaryl seien genannt Heteroaryl mit bis zu 10 Ringatomen und N, O, S insbesondere N als Heteroatomen. Im einzelnen seien genannt Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Benzthiazolyl.

15 Als Heteroarylalkyl seien genannt Heteroarylmethyl, Heteroarylethyl mit bis zu 6 Ringatomen und N, O, S, insbesondere N als Heteroatomen.

Als Substituenten seien beispielhaft und vorzugsweise aufgeführt:
Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propyloxy und n-, i- und t-Butyloxy;
20 Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen, wobei die
25 Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Trifluormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Fluor, Chlor und Brom; Cyano; Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methyl-ethyl-amino, n- und
30

- 5 i-Propylamino und Methyl-n-butylamino; Carboxyl; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbo-methoxy und Carboethoxy; Sulfo ($-\text{SO}_3\text{H}$); Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoffatomen, wie Phenylsulfonyl sowie Heteroaryl-amino und Heteroarylalkyl-amino wie Chlorpyridylamino und Chlorpyridylmethylamino.
- 10 A steht besonders bevorzugt für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, die bevorzugt die bei R angegebenen Bedeutungen haben. A steht ferner für eine bifunktionelle Gruppe. Genannt sei gegebenenfalls substituiertes Alkyl mit 1-4, insbesondere 1-2 C-Atomen, wobei als Substituenten die weiter oben aufgezählten Substituenten genannt seien und wobei die Alkylengruppen durch Heteroatome aus der Reihe N, O, S unterbrochen sein können.
- 15 A und Z können gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei Alkyl der N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1
- 20 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.
- 25 Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Hexahydro-1,3,5-triazin, Morpholin genannt, die gegebenenfalls bevorzugt durch Methyl substituiert sein können.
- E steht für einen elektronenziehenden Rest, wobei insbesondere NO_2 , CN, Halogenalkylcarbonyl wie 1,5-Halogen- C_{1-4} -carbonyl, insbesondere COCF_3 genannt seien.
- 30 X steht für $-\text{CH}=\text{}$ oder $-\text{N}=\text{}$

Z steht für gegebenenfalls substituierte Reste Alkyl, -OR, -SR, -NRR, wobei R und die Substituenten bevorzugt die oben angegebene Bedeutung haben.

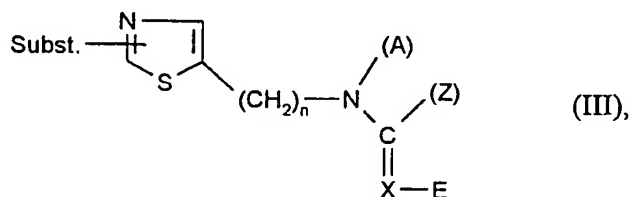
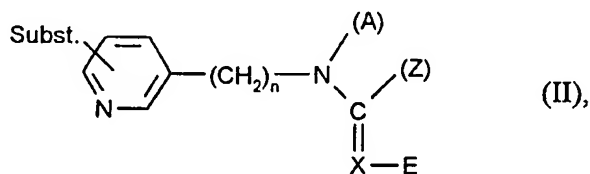
Z kann außer dem obengenannten Ring gemeinsam mit dem Atom, an

welches es gebunden ist und dem Rest $\begin{array}{c} | \\ =\text{C}- \end{array}$

an der Stelle von X einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei die Alkyl oder N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.

Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Morpholin und N-Methylpiperazin genannt.

15 Als ganz besonders bevorzugt erfindungsgemäß verwendbare Verbindungen seien Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) genannt:



in welchen

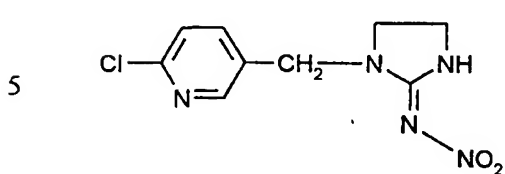
20 n für 1 oder 2 steht,

- 11 -

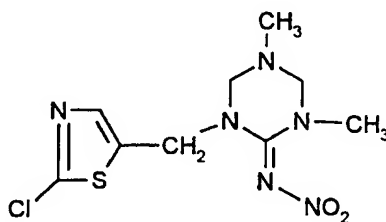
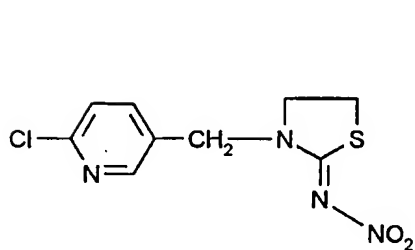
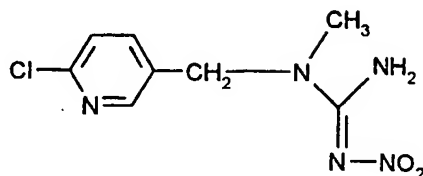
Subst. für einen der oben aufgeführten Substituenten, insbesondere für Halogen,
ganz besonders für Chlor, steht,

A, Z, X und E die oben angegebenen Bedeutungen haben,

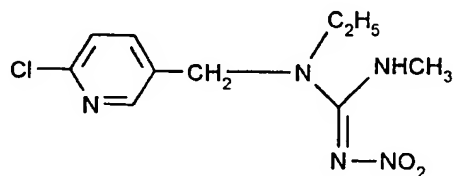
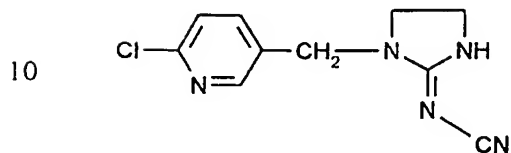
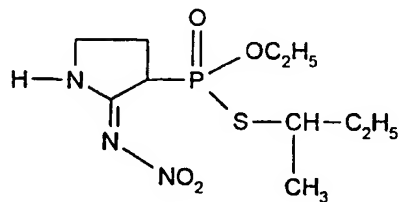
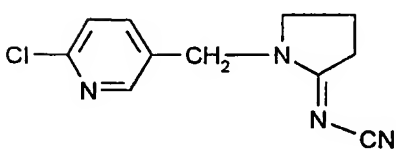
Im einzelnen seien folgende Verbindungen genannt:



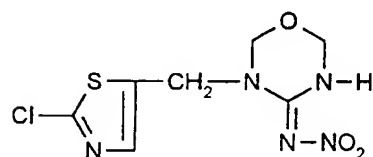
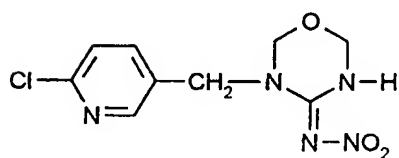
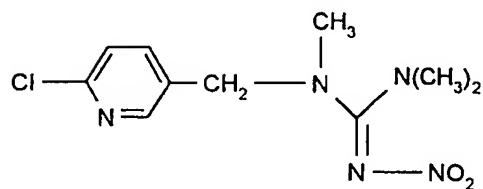
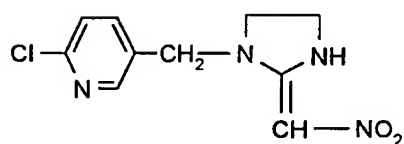
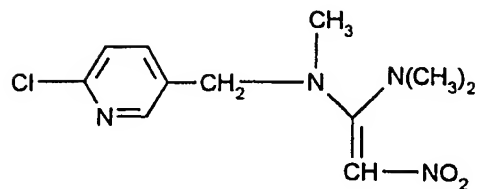
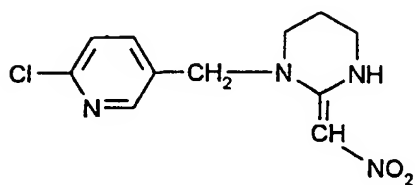
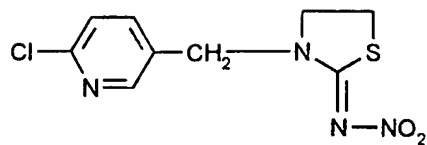
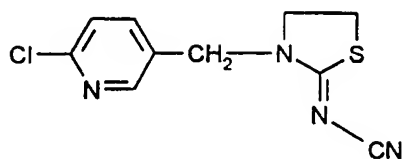
Imidacloprid



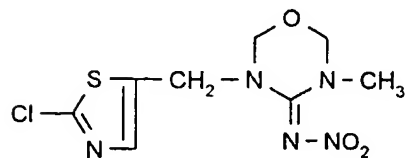
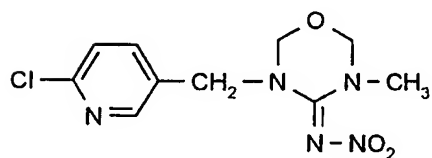
AKD 1022



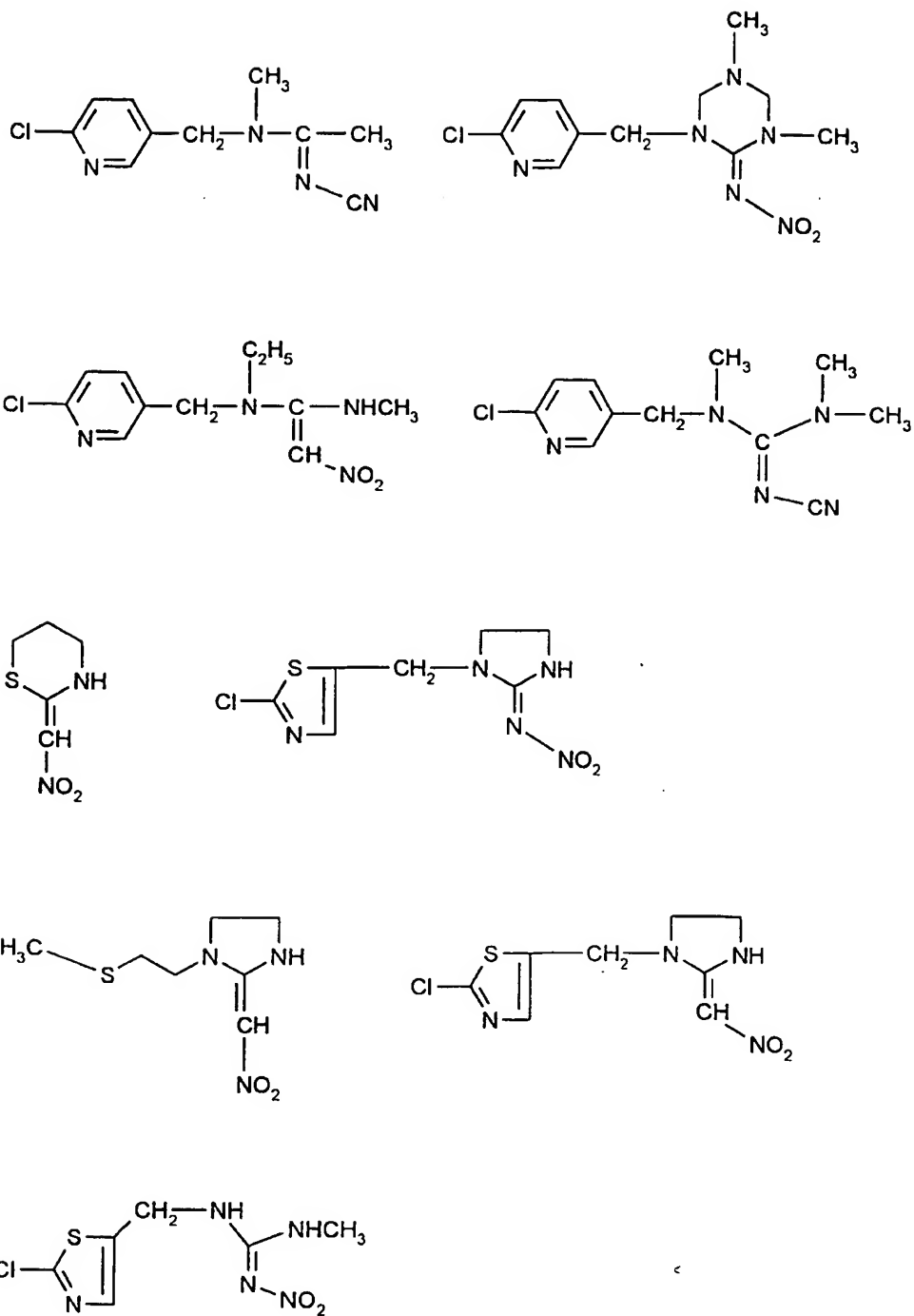
- 12 -



5

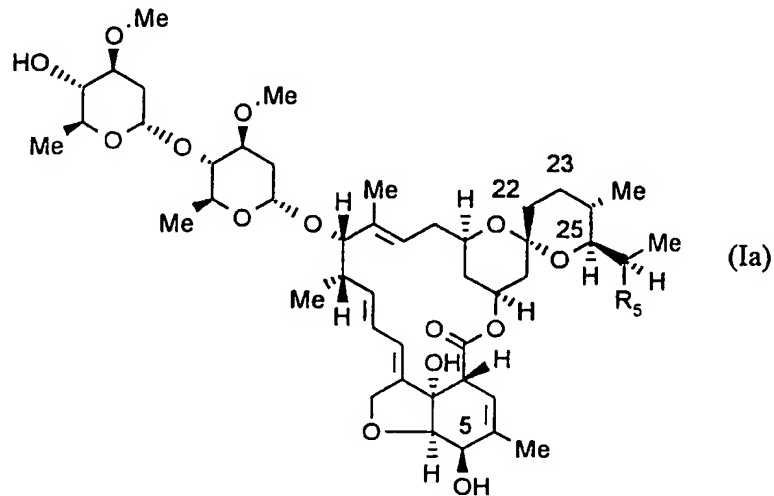


- 13 -



Ganz besonders hervorgehoben seien die Verbindungen Imidacloprid, Ti 435 und AKD 1022.

Zum Beispiel werden als erfindungsgemäße Kombinationspartner die 22, 23-Dihydroavermectine B_{1a}/B_{1b} (Ivermectine B_{1a}/B_{1b}) der allgemeinen Formel (Ia) aus der Klasse der makrocyclischen Lactone

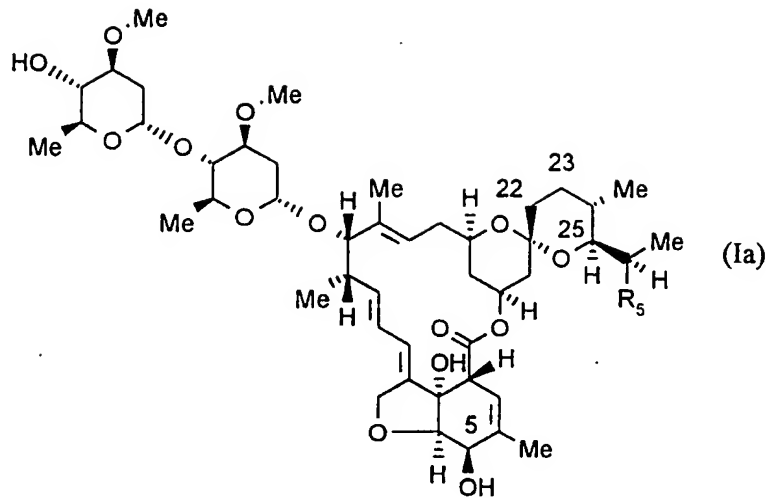


5 in welcher

R⁵ für Methyl und Ethyl steht,

mit Imidacloprid gegebenenfalls in Gegenwart weiterer Wirkstoffe sowie Trägerstoffe in einem syner-gistisch wirkenden Verhältnis miteinander kombiniert.

10 Zum Beispiel werden als erfindungsgemäße Kombinationspartner die 22,23-Dihydroavermectine B_{1a}/B_{1b} (Ivermectine B_{1a}/B_{1b}) der allgemeinen Formel (Ia) aus der Klasse der makrocyclischen Lactone



in welcher

R^5 für Methyl und Ethyl steht,

mit Ti 435 gegebenenfalls in Gegenwart weiterer Wirkstoffe oder Trägerstoffe in
 5 einem synergistisch wirkenden Verhältnis miteinander kombiniert.

Die endoparasitizide Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen liegt deutlich höher als von den Wirkungen der Einzelkomponenten zu erwarten war. Durch Anwendung dieser Kombinationen können daher die Aufwandmenge sowie die Zahl der Anwendungen reduziert werden.

- 10 Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich bei günstiger Warmblütertoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten und Ektoparasiten, die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible
- 15 Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen vermindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Nematoden, Acantocephalen insbesondere:
- 20 Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Polystoma spp..

- 16 -

Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: *Trichuris* spp., *Capillaria* spp., *Trichomosoides* spp., *Trichinella* spp..

Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: *Micronema* spp., *Strongyloides* spp..

5 Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: *Strongylus* spp., *Triodontophorus* spp., *Oesophagodontus* spp., *Trichonema* spp., *Gyalocephalus* spp., *Cylindropharynx* spp., *Poteriostomum* spp., *Cyclococercus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Chabertia* spp., *Stephanurus* spp., *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., *Bunostomum* spp.,

10 *Globocephalus* spp., *Syngamus* spp., *Cyathostoma* spp., *Metastrongylus* spp., *Dictyocaulus* spp., *Muellerius* spp., *protostrongylus* spp., *Neoststrongylus* spp., *Cystocaulus* spp., *Pneumoststrongylus* spp., *Spicocaulus* spp., *Elaphoststrongylus* spp., *Parelaphoststrongylus* spp., *Crenosoma* spp., *Paracrenosoma* spp., *Angiostrongylus* spp., *Aelurostrongylus* spp., *Filaroides* spp., *Parafilaroides* spp., *Trichostrongylus* spp., *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp., *Marshallagia* spp., *Cooperia* spp.,
15 *Nematodirus* spp., *Hyostrongylus* spp., *Obeliscoides* spp., *Amidostomum* spp., *Ollulanus* spp..

Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: *Oxyuris* spp., *Enterobius* spp., *Passalurus* spp., *Syphacia* spp., *Aspicularis* spp., *Heterakis* spp..

20 Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: *Ascaris* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Parascaris* spp., *Anisakis* spp., *Ascaridia* spp..

Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: *Gnathostoma* spp., *Physaloptera* spp., *Thelazia* spp., *Gongylonema* spp., *Habronema* spp., *Parabronema* spp., *Draschia* spp., *Dracunculus* spp..

25 Aus der Ordnung der Filariida z.B.: *Stephanofilaria* spp., *Parafilaria* spp., *Setaria* spp., *Loa* spp., *Dirofilaria* spp., *Litomosoides* spp., *Brugia* spp., *Wuchereria* spp., *Onchocerca* spp..

Aus der Ordnung der Gigantorhynchida z.B.: *Filicollis* spp., *Moniliformis* spp., *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp..

- 17 -

Bei den Ektoparasiten seien genannt:

Aus der Ordnung der Anoplura z.B. Haematopinus spp., Linognathus spp., Solenopotes spp., Pediculus spp., Pthirus spp.;

5 aus der Ordnung der Mallophaga z.B. Trimenopon spp., Menopon spp., Eomenacanthus spp., Menacanthus spp., Trichodectes spp., Felicola spp., Damalinae spp., Bovicola spp.;

10 aus der Ordnung der Diptera z.B. Chrysops spp., Tabanus spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Muscina spp., Haematobosca spp., Haematobia spp., Stomoxys spp., Fannia spp., Glossina spp., Lucilia spp., Calliphora spp., Auchmeromyia spp., Cordylobia spp., Cochliomyia spp., Chrysomyia spp., Sarcophaga spp., Wohlfartia spp., Gasterophilus spp., Oesteromyia spp., Oedemagena spp., Hypoderma spp., Oestrus spp., Rhinoestrus spp., Melophagus spp., Hippobosca spp..

Aus der Ordnung der Siphonaptera z.B. Ctenocephalides spp., Echidnophaga spp., Ceratophyllus spp..

15 Besonders hervorgehoben sei die Wirkung gegen Siphonaptera, insbesondere gegen Flöhe.

20 Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Strauße, Süß- und Salzwasserrfische wie z.B. Forellen, Karpfen, Aale.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

25 Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen oral oder dermal. Die dermale Applikationsform wird besonders bevorzugt.

- Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, oral applizierbaren Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Sprühens (Sprayen) oder Aufgießens (pour-on and spot-on).
- 5

Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen wie orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

- 10 Emulsionen und Suspension zur oralen oder dermalen Anwendung, halbfeste Zubereitungen;

Formulierungen bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

- 15 Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methyl-pyrrolidon, 2-Pyrrolidon sowie Gemische derselben.

- 20 Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.

Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

- 25 Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäure-ester, n-Butanol.

Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden gemäß Stand der Technik hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

- 5 Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt oder aufgesprüht.

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulose-
10 derivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, daß eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als
15 Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff die Haut durchdringt und systemisch wirkt.

Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten
20 hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenyl-
25 ethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmono-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, cyclische Carbonate wie Propylencarbonat, Ethylencarbonat, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, n-
30 Alkylpyrrolidone wie n-Methylpyrrolidon, n-Butyl- oder n-Octylpyrrolidon,

N-Methylpyrrolidon, 2-Pyrrolidon, 2,2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan und Glycerinformal..

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

- 5 Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, bzw. deren Copolymerisate mit Polyethern, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

- 10 Lichtschutzmittel sind z.B. Novantisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektionen angewendet werden.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

- 15 Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

- 20 Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/ Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C₈₋₁₂ oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C₈/C₁₀-Fettsäuren.
- 25

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit

- gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{16} - C_{18} , Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{12} - C_{18} , Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, 5 Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleyl-alkohol.

Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

- 10 Als hydrophile Phase seien genannt:
Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

- 15 ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

- 20 Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

- 25 Suspensionen können oral oder dermal angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

- 22 -

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebene Tenside genannt.

5 Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

10 Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

15 Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Titanoxid, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

20 Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

25 Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffe, die gegen pathogene Endoparasiten wirken, vor-

liegen. Solche Wirkstoffe sind z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenyl-imidazothiazol, Benzimidazolcarbamate, Pyrantel, Praziquantel, Epsiprantel.

5 Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten die Wirkstoffe gegen Ektoparasiten in Konzentrationen von 10 ppm - 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1-12,5 Gewichtsprozent.

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten die Wirkstoffe gegen Ektoparasiten in Konzentrationen von 0,5-90 Gew.-%, bevorzugt von 5 bis 50 Gewichtsprozent.

10 Ferner enthalten die Zubereitungen die beschriebenen Wirkstoffe gegen Endoparasiten in Konzentration von 10 ppm - 2 Gew.-%, bevorzugt von 0,05 - 0,9 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 0,005 - 0,25 Gew.-%.

15 In den erfindungsgemäßen Mitteln wird im Falle einer Anwendung im Hobbytier Hund im allgemeinen ein Gewichtsverhältnis von makrocyclischem Lacton zu Agonist oder Antagonist der nicotineren Acetylcholinrezeptoren von Insekten wie 1 zu 500 bis 1000 bevorzugt 1 zu 500 bis 850 ganz besonders bevorzugt 1 zu 500 eingehalten.

20 Schließlich wird in den erfindungsgemäßen Mitteln im Falle einer Anwendung im Nutztier im allgemeinen ein Gewichtsverhältnis von makrocyclischem Lacton zu Agonist oder Antagonist der nicotineren Acetylcholinrezeptoren von Insekten wie 1 zu 20 bis 400 bevorzugt 1 zu 20 bis 250 ganz besonder bevorzugt 1 zu 20 bis 50 eingehalten.

25 In den folgenden Beispielen wird als Agonist oder Antagonist der nicotineren Acetylcholinrezeptoren von Insekten 1-[(6-Chlor-3-pyridinyl)methyl]-N-nitro-2-imidazolidinium (common name Imidacloprid) und als makrocyclisches Lacton Ivermectin eingesetzt.

Beispiele**Beispiel 1**

SL-(wasserlösliche Konzentrat)-Formulierung

5	18,3 g	Imidacloprid
	0,2 g	Ivermectin
	2,5 g	neutraler Emulgator auf Basis Alkylarylpolyglykoether
	3,5 g	Natriumsulfobernsteinsäurediisooctylester
	38,4 g	Dimethylsulfoxid und
	37,5 g	2-Propanol

10 **Beispiel 2**

pour-on-Formulierung

15	20,3 g	Imidacloprid
	0,2 g	Ivermectin
	1,8 g	Polyvinylalkohol
	1,8 g	Blockcopolymerisat auf Basis Ethylenoxid und Propylenoxid
	0,26 g	Xanthan Gum
	9,0 g	Glycerin
	59,2 g	destilliertes Wasser

Beispiel 3

20 Spot-on Formulierung

25	10,000 g	Imidacloprid
	0,006 g	Ivermectin
	83,394 g	Benzylalkohol
	16,300 g	Propylencarbonat
	0,100 g	BHT (Buthydroxytoluol)

Beispiel 4

Spot-on Formulierung

	10,000 g	Imidacloprid
	0,050 g	Ivermectin
5	83,350 g	Benzylalkohol
	16,300 g	Propylencarbonat
	0,100 g	BHT

Beispiel 5

Spot-on Formulierung

10	10,000 g	Imidacloprid
	0,200 g	Ivermectin
	83,200 g	Benzylalkohol
	16,300 g	Propylencarbonat
	0,100 g	BHT

15 **Anwendungsbeispiel A**

1 ml der im Beispiel 1 angegebenen SL-Formulierung wurde als Lösung pour-on auf die Schulter eines mit 200 Flöhen infestierten Hundes aufgetragen. Das Versuchstier konnte sofort von adulten Flöhen befreit werden. Die erfindungsgemäße Behandlung führt zu einer 100 %igen Mortalitätsrate der Flöhe.

20 **Anwendungsbeispiel B**

1 ml der in Beispiel 1 beschriebenen Formulierung wurde in 1 l Wasser verdünnt und mit dieser Lösung ~20 kg Hunde die mit Flöhen infestiert waren tropfnaß begossen. Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Tabelle B

	Zeitraum Tag	Anzahl der Flöhe pro Hund		% Wirkung
		unbehandelt	behandelt	
	-1 Infestation mit 100 Flöhen			
5	0 Behandlung und Zählung	30	0	100
	5, 8 Infestation mit 100 Flöhen			
	9 Zählung	56	0	100
	15 Infestation mit 100 Flöhen			
	16 Zählung	76	0	100
10	19 Infestation mit 100 Flöhen (unbehandeltes Tiere) 250 Flöhen (behandelte Tiere)			
	20 Zählung	39	0	100
	26 Infestation mit 100 Flöhen			
15	27 Zählung	43	0	100

Anwendungsbeispiel C**In-vivo Nematodentest****Nematospiroides dubius in der Maus**

20 Mäuse wurden experimentell mit Nematoden der Art Nematospiroides dubius infiziert. Zur Infektion wurde den Mäusen Nematospiroides dubius oral als 60 filariforme Larven appliziert.

Nach Ablauf der Präpatenzzeit wurden die suspendierten Wirkstoffe gemäß Beispiel 2 oral am 12. Tag nach der Infektion appliziert.

Bestimmung der Wirksamkeit:

Die Selektion der Mäuse erfolgt am 20. Tag nach der Infektion. Die Auszählung der adulten Parasiten im *Duodenum* wird mittels Kompressorium durchgeführt. Der Behandlungserfolg in der Dosisgruppe wird ins Verhältnis zur unbehandelten Kontrollgruppe gesetzt.

In den nachfolgenden Tabellen A und B wird die Wirkung der Kombination gegen Nematospiroides dubius in der Maus angegeben.

Tabelle C Wirkung der Kombination von Imidacloprid und Ivermectin B_{1a}/B_{1b} gegen Nematospiroides dubius in der Maus nach oraler Applikation

Wirkstoff und Menge [mg/kg]		Reduktionsrate [%]	
10	Imidacloprid	50,0	0
	Ivermectin B _{1a} /B _{1b}	0,1	0
	Ivermectin B _{1a} /B _{1b} + Imidacloprid	50,0 0,1	100
	Imidacloprid	25,0	0
15	Imidacloprid + Ivermectin B _{1a} /B _{1b}	25,0 0,1	>80

Beispiel D

In-vivo Nematodentest

Heterakis spumosa in der Maus

20 Mäuse wurden experimentell mit Nematoden der Art Heterakis spumosa infiziert. Zur Infektion wurde den Mäusen Heterakis spumosa oral als 90 embryonierte Eier appliziert.

- 28 -

Nach Ablauf der Präpatenzzeit wurden die suspendierten Wirkstoffe gemäß Beispiel 2 oral am 46. Tag nach der Infektion appliziert.

Bestimmung der Wirksamkeit:

Die Selektion der Mäuse erfolgt am 54. Tag nach der Infektion. Die Auszählung der adulten Parasiten im Colon und Caecum wurde mikroskopisch durchgeführt. Der Behandlungserfolg in der Dosisgruppe wurde ins Verhältnis zur unbehandelten Kontrollgruppe gesetzt.

In der nachfolgenden Tabelle wird die Wirkung der Kombination gegen Heterakis spumosa in der Maus angegeben.

10 **Tabelle D** Wirkung der Kombination von Imidacloprid und Ivermectin B_{1a}/B_{1b} gegen Heterakis spumosa in der Maus nach oraler Applikation

Wirkstoff und Menge [mg/kg]		Reduktionsrate [%]
Imidacloprid	50,0	0
Ivermectin B_{1a}/B_{1b}	0,1	< 50
Imidacloprid + Ivermectin B_{1a}/B_{1b}	50,0 0,1	100
Imidacloprid	25,0	0
Imidacloprid + Ivermectin B_{1a}/B_{1b}	25,0 0,1	100
Imidacloprid	10,0	0
Imidacloprid + Ivermectin B_{1a}/B_{1b}	10,0 0,1	> 80
Imidacloprid	5,0	0
Imidacloprid + Ivermectin B_{1a}/B_{1b}	5,0 0,1	> 80

Anwendungsbeispiel E

Die insektizide und nematozide Wirksamkeit von drei Imidacloprid/Ivermectin Formulierungen bei konstanten Applikationsvolumen von 0,1ml/kg wurde in vier Prüfgruppen am Hund vergleichend untersucht. Die Anwendung der Prüfsubstanzen erfolgte als Spot-On. In den Formulierungen betrug der Ivermectin-Anteil entsprechend 0,006 %, 0,05 % und 0,2 % Imidacloprid war in jeder der Testsubstanzen zu einem konstanten Anteil von 10 % enthalten. Alle Tiere der jeweiligen Behandlungs- und der Kontrollgruppen wurden in definierten Zeitabständen vor und nach der Behandlung einer klinischen Untersuchung auf Floh- und Nematodenbefall unterzogen.

Prüfzeitraum: 4 Wochen

Prüfsubstanzen:**I. Imidacloprid**

Gehalt an a.i.: 10 % GV

II. Ivermectin

Gehalt an a.i.: 0,006 % G/V (Beispiel E1)
0,05 % G/V (Beispiel E2)
0,2 % G/V (Beispiel E3)

Versuchstiere

Spezies: Hund (*Canis familiaris*)
Rasse: Beagle
Anzahl: 8
Geschlecht: 4 weibliche und 4 männliche Tiere
Alter: Welpen, 2-3 Monate alt

Experimentelle Infestation mit Flöhen

Jeder Hund wurde am Tag -3 vor der Behandlung mit ca. 100, bis zu vier Wochen alten Flöhen im Bereich der Schenkelinnenfalte infestiert. Die Reinfestationen fanden wöchentlich statt.

Experimentelle Infestation mit Nematoden

20 Tage vor der Behandlung wurde alle Hunde mit jeweils 250 infektiösen Larven (1,3) von *Acylostoma caninum* infiziert.

Applikation

- 5 Die Tiere wurden einmalig im Spot-On Verfahren behandelt. Jeweils 2 Tiere bildeten eine Behandlungsgruppe. Das Applikationsvolumen betrug für alle Tiere 0,1 ml/kg.

Klinische Untersuchung der Wirksamkeit

- 10 Für die Beurteilung der insektiziden Wirksamkeit der Behandlung wurden alle Hunde vor den Behandlung und dann jeweils 24 Stunden nach der Behandlung bzw. nach jeder Flohreinfestation quantitativ auf Flohbefall untersucht. Die endoparasitizide Wirksamkeit wurde durch Auszählung der mit dem Kot ausgeschieden, abgetriebenen Würmer vor und nach der Behandlung (Tag 1-3 nach Behandlung) ermittelt.

15 **Ergebnisse**

In allen Versuchsgruppen konnte eine insektizide Wirksamkeit von 100 % über einen Zeitraum von 28 Tagen nachgewiesen werden. Die endoparasitizide Wirksamkeit ist dosierabhängig, siehe nachfolgende Tabelle.

20

Formulierung (% Imidacloprid / % Ivermectin)	Wirksamkeit
10/ 0,006	60 %
10/0,05	95 %
10/0,2	99 %

Patentanspruch

Endo-ekto-parasitizide Mittel, die mindestens ein Avermectin, 22,23- Dihydroavermectin B₁ (Ivermectin) oder Milbemycin aus der Klasse der makrocyclischen Lactone mit Agonisten oder Antagonisten der nicotinergeren Acetylcholinrezeptoren von Insekten, gegebenenfalls in Gegenwart von weiteren Wirkstoffen sowie Verdünnungsmitteln oder Trägerstoffen, enthalten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/06926

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A01N43/90 A61K31/70 A61K31/365 //(A01N43/90, 61:00, 57:24, 51:00, 47:44, 47:40, 43:86, 43:78, 43:54, 43:50, 43:40)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A01N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 19 007 A (BAYER AG) 28 November 1996 see page 2, lines 9-36 and 43 see page 2, line 62 - page 4, line 60; claims	1
X	GB 2 221 621 A (MERCK & CO INC) 14 February 1990 see the whole document	1
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 May 1998

Date of mailing of the international search report

05/06/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muellners, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. .tional Application No

PCT/EP 97/06926

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CENTRAL PATENTS INDEX, BASIC ABSTRACTS JOURNAL Week 8609 23 April 1986 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 86-061936 XP002064421 & ZA 8 402 571 A (MERCK & CO INC) , 7 October 1985 see abstract</p>	1
Y	<p>WO 96 38165 A (BAYER AG ;MENCKE NORBERT (DE); HARDER ACHIM (DE); JESCHKE PETER (D) 5 December 1996 see page 1 - page 3, line 15 see page 3, line 16 - page 6</p>	1
Y	<p>WO 95 33453 A (BAYER AG ;MENCKE NORBERT (DE); HARDER ACHIM (DE); HOPKINS TERENCE) 14 December 1995 see page 1 - page 10, line 20 see page 16, paragraph 1; claims</p>	1
A	<p>I.D. HARROW & K.A.F. GRATION: "Mode of Action of the Anthelminitics Morantel, Pyrantel and Levamisole on Muscle Cell Membrane of the Nematode Ascaris suum" PESTICIDE SCIENCE, vol. 16, 1985, BARKING GB, pages 662-72, XP002064420 see page 662, abstract and pages 670-671, paragraph 'disussion'</p>	1
E	<p>EP 0 836 851 A (VIRBAC SA) 22 April 1998 see page 2, line 1 - line 34; claim 13 see page 3, line 22 - line 50 see page 4, line 33 - line 42 see page 7, line 2 - line 21 see page 7, line 25 - line 39</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06926

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19519007 A	28-11-96	AU 5818596 A WO 9637105 A EP 0828421 A	11-12-96 28-11-96 18-03-98
GB 2221621 A	14-02-90	NONE	
WO 9638165 A	05-12-96	DE 19520275 A AU 5900496 A EP 0828506 A NO 975516 A	05-12-96 18-12-96 18-03-98 06-01-98
WO 9533453 A	14-12-95	DE 4419814 A AU 2736495 A CA 2192093 A EP 0764022 A JP 10500699 T US 5712295 A ZA 9504643 A	14-12-95 04-01-96 14-12-95 26-03-97 20-01-98 27-01-98 26-01-96
EP 0836851 A	22-04-98	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06926

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A01N43/90 A61K31/70 A61K31/365 //(A01N43/90,61:00,57:24,
51:00,47:44,47:40,43:86,43:78,43:54,43:50,43:40)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A01N A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 195 19 007 A (BAYER AG) 28. November 1996 siehe Seite 2, Zeilen 9-36 und 43 siehe Seite 2, Zeile 62 - Seite 4, Zeile 60; Ansprüche	1
X	GB 2 221 621 A (MERCK & CO INC) 14. Februar 1990 siehe das ganze Dokument	1

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Mai 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/06/1998

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Muellners, W

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CENTRAL PATENTS INDEX, BASIC ABSTRACTS JOURNAL Week 8609 23.April 1986 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 86-061936 XP002064421 & ZA 8 402 571 A (MERCK & CO INC) , 7.Oktober 1985 siehe Zusammenfassung ---	1
Y	WO 96 38165 A (BAYER AG ;MENCKE NORBERT (DE); HARDER ACHIM (DE); JESCHKE PETER (D) 5.Dezember 1996 siehe Seite 1 - Seite 3, Zeile 15 siehe Seite 3, Zeile 16 - Seite 6 ---	1
Y	WO 95 33453 A (BAYER AG ;MENCKE NORBERT (DE); HARDER ACHIM (DE); HOPKINS TERENCE) 14.Dezember 1995 siehe Seite 1 - Seite 10, Zeile 20 siehe Seite 16, Absatz 1; Ansprüche ---	1
A	I.D. HARROW & K.A.F. GRATION: "Mode of Action of the Anthelminitics Morantel, Pyrantel and Levamisole on Muscle Cell Membrane of the Nematode Ascaris suum" PESTICIDE SCIENCE, Bd. 16, 1985, BARKING GB, Seiten 662-72, XP002064420 siehe Seite 662, die Zusammenfassung und Seiten 670-671, Abschnitt 'disussion' ---	1
E	EP 0 836 851 A (VIRBAC SA) 22.April 1998 siehe Seite 2, Zeile 1 - Zeile 34; Anspruch 13 siehe Seite 3, Zeile 22 - Zeile 50 siehe Seite 4, Zeile 33 - Zeile 42 siehe Seite 7, Zeile 2 - Zeile 21 siehe Seite 7, Zeile 25 - Zeile 39 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. .tionales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06926

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19519007 A	28-11-96	AU 5818596 A	11-12-96
		WO 9637105 A	28-11-96
		EP 0828421 A	18-03-98
GB 2221621 A	14-02-90	KEINE	
WO 9638165 A	05-12-96	DE 19520275 A	05-12-96
		AU 5900496 A	18-12-96
		EP 0828506 A	18-03-98
		NO 975516 A	06-01-98
WO 9533453 A	14-12-95	DE 4419814 A	14-12-95
		AU 2736495 A	04-01-96
		CA 2192093 A	14-12-95
		EP 0764022 A	26-03-97
		JP 10500699 T	20-01-98
		US 5712295 A	27-01-98
		ZA 9504643 A	26-01-96
EP 0836851 A	22-04-98	KEINE	